

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	1 di 15

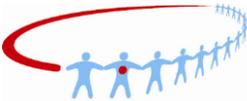
LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE

Gruppo di Redazione

Alberto Bosi*, Luca Pierelli**, Paolo Perseghin**, Patrizia Accorsi**, Marco Riso**, Martino Introna**, Attilio Olivieri*, Monia Marchetti*, Letizia Lombardini#, Carlo Petrini#.

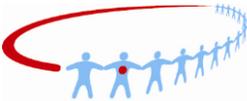


SidEM
Società Italiana di Emaferesi e
Manipolazione Cellulare

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	2 di 15

INDICE

1. Premessa
2. Scopo e ambito di applicazione
3. Definizioni
4. Modalità operative
5. Informativa paziente e consenso informato
6. Bibliografia
7. Riferimenti normativi
8. Allegati
9. Flow-chart

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	3 di 15

1. Premessa

Le cellule staminali emopoietiche (CSE) autologhe, prelevate da sangue periferico o da midollo osseo, sono utilizzate da anni in ambito trapiantologico quale supporto dopo chemioterapia ad alte dosi per il trattamento di pazienti affetti da patologie oncoematologiche e non. Le CSE raccolte e sottoposte a manipolazione minima, se necessaria, vengono successivamente congelate e conservate in vapori o in azoto liquido a temperature inferiori a -135°C , fino al loro utilizzo. Numero di cellule (in termini di cellule nucleate totali – TNC e CD34), vitalità cellulare e negatività microbiologica sono le caratteristiche quantitative e qualitative del prodotto cellulare che vengono valutate per la prosecuzione della procedura trapiantologica. La tempistica di infusione può variare in base alle condizioni cliniche del paziente, allo status di malattia, ai protocolli clinici adottati e alle caratteristiche delle CSE disponibili.

E' possibile pertanto, in base ai parametri sopra riportati, che le CSE congelate rimangano inutilizzate o parzialmente utilizzate.

Una recente indagine condotta dal Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO), ha riportato che il 27% delle unità di CSE autologhe crioconservate resta inutilizzato dopo un follow-up di oltre 3 anni. La probabilità che un paziente venga sottoposto ad autotrapianto con CSE crioconservate risulta $<1\%$ dopo 2 anni dalla raccolta in pazienti con leucemia acuta e $<2\%$ nei pazienti affetti da mieloma multiplo o linfoma.

Il mancato utilizzo delle CSE congelate porta ad un accumulo di sacche, da cui scaturisce la quasi perenne carenza di disponibilità di spazi freddi presso le Unità di Processazione, che sono costrette a mettere in atto misure eccezionali per continuare a svolgere l'attività di conservazione, con il rischio che possano venir meno le condizioni di sicurezza e di qualità previste dalla normativa italiana e dagli Standard Internazionali.

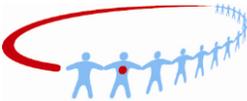
Da un recente studio, tale situazione sembra inoltre essere acuita dal fatto che solo il 22% delle CSE non più utilizzabili da un punto di vista clinico, vengono eliminate, probabilmente a causa della mancanza di una politica specifica di smaltimento.

Nonostante il numero crescente di procedure di autotrapianto effettuate ogni anno (oltre 20.000 trapianti autologhi in Europa nel 2011) finora, a nostra conoscenza, nessun paese europeo ha mai elaborato politiche specifiche in materia di smaltimento. L'aumento delle unità di CSE autologhe conservate non utilizzate, determina inoltre un onere economico per i Centri Trapianto. Da una recente survey condotta su circa un terzo dei Programmi Trapianto italiani è emerso che più di 30.000 unità non utilizzate sono attualmente conservate. Supponendo che i costi di conservazione siano intorno ai 100 \$/unità per anno, come recentemente riportato, possiamo facilmente calcolare che una conservazione a lungo termine non regolamentata di CSE autologhe comporti una spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale di circa 3 milioni € l'anno.

Per questi motivi è fondamentale definire una specifica linea guida che definisca in modo univoco i criteri e le modalità per lo smaltimento di CSE non più utilizzabili a scopo clinico.

2. Scopo e ambito di applicazione

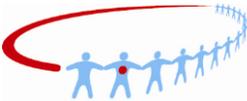
Lo scopo della presente linea guida è quella di definire criteri e modalità univoche per lo smaltimento di unità contenenti CSE autologhe, da sangue periferico e da sangue midollare, conservate presso le Unità di Processazione afferenti ad un Programma Trapianti di CSE. Tale linea guida si applica a tutte le unità di CSE autologhe raccolte e conservate per pazienti affetti da patologie oncoematologiche e non, e destinate ad essere utilizzate come rescue dopo chemio-

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	4 di 15

terapia ad alte dosi o come back-up in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE da donatore non familiare, qualora si verificano condizioni che determinino un loro non utilizzo clinico.

3. Definizioni

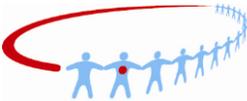
- ALLOGENICO: appartenente ad un altro individuo. Nell'ambito del trapianto si definisce come trapianto allogenico, la procedura attraverso la quale ad un paziente vengono reinfuse CSE prelevate ad un donatore HLA compatibile o parzialmente compatibile familiare o non familiare.
- ATTECCIMENTO: e' la ricostituzione dell'emopoiesi di un ricevente da parte delle CSE infuse. E' rivelato dall'aumento progressivo del numero di granulociti nel sangue oltre 500/ μ L in tre controlli giornalieri consecutivi. Il primo di questi tre giorni è registrato come la data dell'attecchimento. L'attecchimento per la serie piastrinica è dato da una conta superiore a 20.000/ μ L per 7 giorni consecutivi, senza supporto trasfusionale. Il primo dei 7 giorni è quello dell'attecchimento.
- AUTOLOGO: appartenente allo stesso individuo. Nell'ambito del trapianto si definisce come trapianto autologo, la procedura attraverso la quale ad un paziente vengono reinfuse CSE precedentemente prelevate dallo stesso individuo.
- BACK-UP: quantitativo di CSE generalmente autologhe prelevate e criopreservate da sangue midollare o sangue periferico prima di una procedura di trapianto allogenico, generalmente MUD, e utilizzabili in casi di emergenza (non disponibilità di CSE del donatore dopo regime di condizionamento, mancato attecchimento delle CSE del donatore, ecc.).
- CD34: e' riferito all'antigene glicoproteico di 115 kD espresso dall'1-2% delle cellule mononucleate normali del midollo osseo riconosciuto da uno specifico anticorpo monoclonale (anti-CD34) secondo la terminologia convenzionale dei cluster di differenziazione (CD).
- CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (CSE): cellule staminali adulte già in grado di autorigenerarsi e di differenziarsi negli elementi cellulari del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine).
- CNT: Centro Nazionale Trapianti.
- CRIOCONSERVAZIONE: procedura attraverso la quale un'unità di CSE viene mantenuta per un tempo variabile a basse temperature in contenitori in presenza di vapori o azoto liquido (contenitori criogenici), dopo essere stata sottoposta a manipolazione e congelamento.
- CRIOPRESERVAZIONE: e' il processo di congelamento dell'unità contenente le CSE mediante l'impiego di apparecchiature, materiali e tecniche validate a questo scopo e finalizzate a garantire il mantenimento delle proprietà biologiche e funzionali delle CSE stesse a breve e/o lungo termine.
- DONATORE: persona che volontariamente decide di mettere a disposizione le proprie cellule per effettuare un trapianto. Il donatore può essere familiare ("related"), ovvero un consanguineo, o non familiare ("unrelated" o "MUD, Matched Unrelated Donor"), ovvero un donatore volontario iscritto ad un Registro donatori.

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	5 di 15

- GITMO: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo.
- HLA: Human Leukocyte Antigen, complesso di molecole glicoproteiche presenti sulla superficie di leucociti e altre cellule, chiamate anche antigeni di istocompatibilità perché responsabili della compatibilità tissutale, cioè della accettazione di organi/cellule provenienti da un altro organismo. Il complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex -MHC) è un gruppo di geni polimorfici, localizzato sul cromosoma 6.
- MANIPOLAZIONE: procedura *ex vivo* che in modo selettivo arricchisce le CSE. Si distingue in manipolazione minima, che non altera le caratteristiche biologiche rilevanti, e estensiva qualora le cellule vengano espanse, attivate, associate a biomateriali o geneticamente modificate.
- SOP: Procedura Operativa Standard.
- TRAPIANTO DI CSE si riferisce a qualsiasi infusione di CSE, allogeniche o autologhe, allo scopo di ottenere un attecchimento con sostituzione, completa o parziale, temporanea o permanente, del sistema emo-linfopoietico.
- TRAPIANTO: intervento terapeutico che prevede la sostituzione di CSE danneggiate o malfunzionanti, con altre funzionanti, provenienti da un donatore sano. Il trapianto può essere distinto in trapianto autologo, allogenico e singenico. Nel trapianto autologo al paziente vengono reinfuse le sue stesse cellule mentre nel trapianto allogenico il paziente riceve cellule da un donatore geneticamente compatibile (familiare o non familiare). Nel trapianto singenico vengono infuse cellule da un gemello geneticamente identico.

4. Modalità operative

- 4.1. Deve essere disponibile una procedura operativa (SOP) che stabilisca, in base alle caratteristiche del paziente (peso, diagnosi, status di malattia) e programma terapeutico previsto, il numero adeguato di TNC e CD34 da raccogliere e conservare per il proseguimento dello stesso. Il congelamento di un numero di CSE in eccesso, al di fuori di protocolli definiti, rispetto a quelle previste dal programma terapeutico deve essere evitato, in modo tale da prevenire che aliquote congelate rimangano inutilizzate. Il paziente deve essere informato e deve sottoscrivere uno specifico consenso informato relativo all'eventuale smaltimento sin dal momento della proposta del programma terapeutico (Allegato 1, 2 e 3).
- 4.2. Generalmente le CSE conservate vengono infuse al paziente con una tempistica prevista dal programma terapeutico definito dall'Unità Clinica. E' tuttavia possibile che CSE congelate possano rimanere inutilizzate o parzialmente utilizzate a causa dell'insorgenza di condizioni che ne impediscano l'utilizzo clinico.
- 4.3. Nell'informativa e nel consenso informato deve essere riportato che le CSE congelate e non utilizzate possono essere eliminate o utilizzate a scopo di ricerca dopo 10 anni dal congelamento. L'esperienza clinica ed i dati della letteratura mostrano che già oltre i 2 anni dalla conservazione la probabilità dell'impiego delle CSE sia ridotta quasi a zero, pertanto un periodo di 10 anni garantisce ampiamente al paziente possibilità terapeutiche. Inoltre questo intervallo di tempo garantisce, indipendentemente dai metodi di conservazione e stoccaggio, il mantenimento della vitalità delle TNC e delle CD34⁺, che risulta del tutto sovrapponibile a quella riscontrata al momento del

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	6 di 15

congelamento, dato che la conservazione a lungo termine di CSE a temperature inferiori a -135°C è stata raramente indagata e solo pochi lavori riportano dati su CSE vitali dopo una conservazione per più di 20 anni. L'eliminazione può essere rinviata in base a specifica richiesta da parte del medico che ha in cura il paziente o nell'ambito di protocolli specifici (ad esempio in ambito oncologico pediatrico).

4.4. E' possibile tuttavia che durante la conservazione delle CSE si verifichino delle condizioni che determinino l'impossibilità del loro utilizzo e di conseguenza la loro eliminazione prima dei 10 anni (eliminazione anticipata). Tali condizioni possono verificarsi nelle seguenti fasi del processo di congelamento e conservazione (Figura 1.):

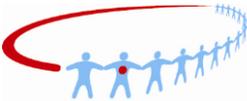
4.4.1. a breve distanza dal congelamento e/o durante il periodo di quarantena (prompt disposal);

4.4.2. dopo un periodo di conservazione a medio - lungo termine (anticipated disposal).

4.5. I criteri, suddivisi in maggiori e minori, che determinano l'impossibilità di un utilizzo clinico delle CSE e quindi un loro smaltimento anticipato, possono essere legati a fattori inerenti il paziente e/o alle caratteristiche delle CSE conservate e sono rappresentati da:

4.5.1. Criteri maggiori

- a) decesso del paziente: periodicamente (almeno una volta all'anno) il Programma Trapianti deve programmare un follow-up dei pazienti non ancora sottoposti a trapianto o per i quali sono presenti CSE non ancora utilizzate. Il decesso deve essere documentato attraverso una dichiarazione del medico che ha in cura il paziente o il certificato di morte rilasciato dall'Ufficio Anagrafe del Comune di residenza.
- b) revoca del consenso alla procedura trapiantologica da parte del paziente. E' necessario in questo caso che il paziente sottoscriva una revoca ufficiale del consenso alla procedura trapiantologica. Un controllo della disponibilità del paziente a sottoporsi al trattamento dovrebbe essere condotto a cadenza periodica (almeno annuale);
- c) controindicazioni al trapianto. L'insorgenza di comorbidità o gravi tossicità d'organo non reversibili che controindicano la somministrazione di chemioterapia ad alte dosi, possono determinare l'interruzione del programma trapiantologico. Questa condizione dovrà essere valutata anche in base all'età del paziente: per i pazienti anziani dovrà essere condotta una valutazione in base alle aspettative di durata di vita e alla gestione della malattia attesi. Un follow-up del paziente, preferibilmente annuale, dovrebbe essere effettuato per valutare eventuali condizioni che controindichino la procedura trapiantologica;
- d) perdita dell'indicazione trapiantologica. Le indicazioni trapiantologiche, in base alle mutate condizioni cliniche del paziente o ad alternative terapeutiche più vantaggiose, vengono periodicamente riviste e revisionate da parte della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), società scientifica che si occupa del settore. Ogni Programma Trapianto deve prevedere una rivalutazione periodica (almeno annuale) dei pazienti in relazione alla persistenza della indicazione clinica al trapianto;
- e) danno grave all'etichetta: il danneggiamento dell'etichetta che renda impossibile l'identificazione dell'unità, comporta l'impossibilità dell'utilizzo clinico delle CSE.

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	7 di 15

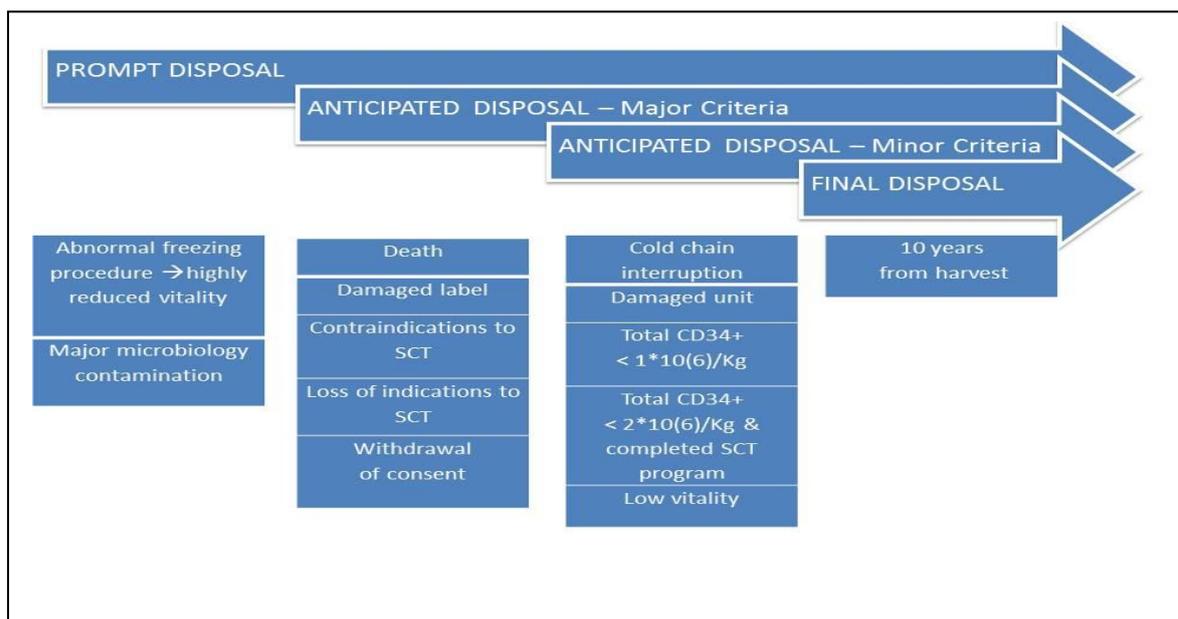
4.5.2. Criteri minori

- a) situazioni che portano accidentalmente al deterioramento qualitativo e quantitativo di CSE ritenute inizialmente idonee:
- i. procedura di congelamento anomala o interruzione della catena del freddo. Ogni Unità di Processazione deve predisporre di una SOP specifica che definisca le modalità di congelamento e una "curva ottimale di congelamento". Tale procedura deve essere sottoposta a validazione e devono essere definiti i range di accettabilità relativi alla vitalità cellulare (TNC e CD34) post scongelamento. In caso di anomalie durante il congelamento, dovrà essere valutata la possibilità di effettuare un controllo della vitalità cellulare su campione rappresentativo dell'unità ed ad essa collegato (ogni centro deve avere una sua politica che definisca i limiti accettabili di vitalità). Nel caso in cui la vitalità risultasse inferiore allo standard, dovrà essere considerato, in accordo con l'Unità Clinica, lo smaltimento dell'unità di CSE a fronte della possibilità di sottoporre il paziente a nuova procedura di raccolta di CSE. In caso di interruzione della catena del freddo, è necessario documentare che tale interruzione abbia determinato l'esposizione dell'unità di CSE ad una temperatura superiore a -80°C per più di 96 ore e che la vitalità cellulare effettuata su campione rappresentativo dell'unità ed ad essa collegato risulti inferiore allo standard;
 - ii. danno grave alla sacca: il danneggiamento dell'unità, tale da determinare una perdita consistente del prodotto cellulare o da mettere a rischio la sterilità del prodotto, comporta l'impossibilità dell'utilizzo clinico delle CSE. Qualora si verifichi una situazione che comporti lo spostamento delle sacche per motivi logistici (nuovo contenitore di stoccaggio per sostituzione periodica o danneggiamento), deve essere effettuato un controllo delle condizioni fisiche delle unità conservate dopo la movimentazione. Tali controlli devono comunque essere effettuati prima dell'inizio del regime di condizionamento. Qualsiasi tipo di controllo effettuato dovrà essere registrato e definito in una specifica SOP.
 - iii. grave contaminazione microbiologica: si definiscono gravi tutte quelle contaminazioni microbiologiche a carica microbica elevata (ad esempio con una crescita entro 24 ore) e con una elevata patogenicità. La disponibilità di un antibiogramma, è indispensabile per la somministrazione di una profilassi antibiotica; tuttavia, si deve porre estrema cautela in presenza di contaminazione da Gram-negativi. Anche in questi casi, una specifica SOP deve essere disponibile al fine di valutare l'eventuale smaltimento delle CSE, in accordo con l'Unità Clinica, che dovrà valutare la possibilità di sottoporre il paziente ad una nuova procedura di raccolta. L'Unità di Processazione deve disporre di un campione rappresentativo dell'unità criopreservata da utilizzare eventualmente per la ripetizione dei test di sterilità. Quest'ultima procedura deve essere concordata con il laboratorio di Microbiologia di riferimento e sottoposta a validazione;
 - iv. numero totale di CSE conservate insufficiente per la procedura trapiantologica: numero totale di cellule CD34^+ inferiore a $1 \times 10^6/\text{Kg}$ o inferiore a $2 \times 10^6/\text{kg}$ in pazienti con un programma trapiantologico completato con successo (ad esempio

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	8 di 15

in caso di back-up autologo in pazienti sottoposti ad trapianto allogenico ad oltre sei mesi dall'avvenuto attecchimento midollare stabile e completo). Il rapporto tra numero di cellule e peso del paziente deve essere comunque sottoposto a verifica prima di procedere con lo smaltimento delle CSE, soprattutto in caso di pazienti pediatrici e nel caso in cui il paziente non possa essere avviato ad un ulteriore tentativo di raccolta a distanza di tempo.

Figura 1.



La presenza di un solo criterio maggiore può comportare lo smaltimento anticipato dell'Unità di CSE, invece per quanto riguarda i criteri minori, per l'eliminazione dell'Unità è necessario che oltre ad uno dei criteri sia presente anche una bassa vitalità del prodotto cellulare e la possibilità di ripetizione della raccolta di CSE.

La perdita dell'utilità terapeutica delle CSE criopreservate comporta, a seconda delle circostanze, due possibili alternative:

- smaltimento definitivo;
- eventuale utilizzo a scopo di ricerca, limitatamente ai test biologici di laboratorio esclusi quelli genetici, previa sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente.

In tutti i casi, i prodotti saranno anonimizzati e sarà impossibile risalire alla persona da cui essi provengono.

Nel caso in cui si verificano le condizioni per lo smaltimento delle CSE devono essere predisposte adeguate modalità per tale attività. Queste modalità devono essere descritte in una specifica procedura, nella quale devono essere riportate chiaramente le responsabilità delle varie fasi della procedura.

Il processo di smaltimento deve prevedere almeno le seguenti fasi:

- identificazione delle unità CSE da smaltire. Per lo svolgimento di tale attività dovranno essere definiti dei controlli a cadenza periodica (almeno annuali) delle unità conservate e dei

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	9 di 15

pazienti e dovrà essere prodotta una lista riportante informazioni relative ai criteri di smaltimento;

b) l'eliminazione delle unità CSE dovrà avvenire previa acquisizione dell'autorizzazione congiunta da parte del Direttore dell'Unità di Processazione e dell'Unità Clinica e/o del Direttore del Programma Trapianti.

4.6. Modalità operative in caso di paziente adulto

Nel caso di paziente adulto, qualora dopo 10 anni dalla raccolta siano ancora presenti CSE autologhe non utilizzate o si verifichi una delle condizioni sopra riportate, che determinino uno smaltimento anticipato, sessanta giorni prima dell'eliminazione, o dell'utilizzo a scopi di ricerca, sarà inviata al paziente una comunicazione, tramite posta o altra modalità—(sarà utilizzato l'indirizzo comunicato al momento della firma del modulo di “Consenso informato allo smaltimento di CSE e Consenso per l'eventuale utilizzo a scopo di ricerca” o a quello eventualmente comunicato in un momento successivo) verrà informato della scadenza e del successivo smaltimento. L'avvenuta comunicazione dovrà essere registrata con modalità definite all'interno di ogni singolo Programma Trapianti. In assenza di risposta da parte del paziente (in caso di posta ordinaria fa fede il timbro postale), l'Unità di Processazione procederà alla rimozione delle CSE dal proprio “inventario terapeutico” e quindi al loro smaltimento o al loro uso a scopo di ricerca, in base a quanto sottoscritto dal paziente nel consenso informato.

Deve essere predisposta una modalità di comunicazione tra le Unità afferenti al Programma in modo tale da registrare il nuovo destino delle CSE.

Nella fase di smaltimento l'Unità di Processazione dovrà mettere in atto misure tali da assicurare la corretta identificazione delle CSE prima del loro smaltimento.

4.7. Modalità operative in caso di paziente pediatrico

Nel caso di paziente pediatrico, al compimento del diciottesimo anno di età verrà inviata comunicazione, mediante lettera postale o altra modalità, indirizzata alla persona da cui le CSE provengono (sarà utilizzato l'indirizzo comunicato al momento della firma del modulo di “Consenso informato allo smaltimento di CSE” e “Consenso per l'eventuale utilizzo a scopo di ricerca” o a quello eventualmente comunicato in un momento successivo). La lettera informerà la persona in merito al suo diritto a variare quanto dichiarato al momento della raccolta e conservazione delle CSE da parte dei genitori o del tutore legale.

Successivamente verrà inviata una seconda comunicazione sessanta giorni prima dell'eliminazione o dell'utilizzo a scopi di ricerca, dopo 10 anni di conservazione o qualora si verifichi una delle condizioni che determinano uno smaltimento anticipato. La procedura seguita a questo punto è quella già descritta per il paziente adulto.

Nel caso di mancata risposta alla prima e alla seconda lettera, verranno consultati uno o più esperti (nominati dal direttore dell'Unità di Processazione in accordo con il Direttore dell'Unità Clinica) prima di procedere all'eliminazione o all'utilizzo per scopi di ricerca.

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	10 di 15

4.8. Alternative

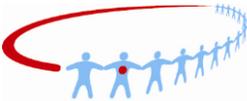
In qualsiasi momento, e fino al sessantesimo giorno dalla data del timbro postale della lettera, sopra citata, il paziente ha diritto a chiedere la restituzione delle sue CSE. In questo caso, il paziente dovrà fornire una dichiarazione di presa in carico delle CSE da parte della struttura di destinazione e sarà responsabilità del paziente stesso prendere accordi con altra struttura e trasferire le CSE presso la sede prescelta. Gli oneri relativi a questa procedura saranno totalmente a carico del paziente.

5. Informativa paziente e consenso informato

- 5.1. Ogni Programma Trapianto deve predisporre di un'informativa ed un modulo di consenso informato per lo smaltimento delle CSE, da sottoporre all'attenzione del paziente al momento della proposta del programma terapeutico (Allegato 1, 2 e 3). Nel caso di CSE provenienti da pazienti con età, al momento del prelievo, inferiore a 18 anni, il consenso sarà sottoscritto da chi esercita legalmente la potestà genitoriale. In caso di minore emancipato (età ≥ 16 anni) sarà necessario anche acquisire il suo assenso.
- 5.2. L'informativa deve riportare chiaramente il razionale dello smaltimento, i criteri di smaltimento e le modalità con cui questo avverrà. Deve inoltre essere descritto il destino di unità di CSE non più utilizzabili per uso clinico, che potranno essere eliminate o utilizzate per scopo di ricerca.
- 5.3. Deve inoltre essere descritta la possibilità, entro le tempistiche previste, da parte del paziente di poter chiedere la restituzione delle proprie CSE.
- 5.4. In caso di assenza di Consenso informato allo smaltimento delle CSE, soprattutto per quelle unità di CSE conservate prima dell'adozione delle presenti linee guida, il Programma Trapianti è tenuto a contattare il paziente per l'acquisizione del consenso. Nel caso in cui il paziente non sia rintracciabile, è possibile procedere allo smaltimento delle CSE previa acquisizione del parere favorevole del Comitato Etico locale.

6. Bibliografia

1. Abbruzzese L, Michieli M, Rupolo M, Toffola RT, Da Ponte A, Rossi FM, Lorenzon D, Simonelli C, Gattei V, De Marco L, Mazzucato M. A new freezing and storage procedure improves safety and viability of haematopoietic stem cells and neutrophil engraftment: a single institution experience. *Vox Sang.* 2010;98:172-80.
2. Aird W, Labopin M, Gorin JH, Antin JH. Long-term cryopreservation of human stem cells. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:487-90.
3. Almici C, Ferremi P, Lanfranchi A, Ferrari E, Verardi R, Marini M, Rossi G. Uncontrolled-rate freezing of peripheral blood progenitor cells allows successful engraftment by sparing primitive and committed hematopoietic progenitors. *Haematologica* 2003;88:1390-5.
4. Bakken AM. Cryopreserving human peripheral blood progenitor cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2006;1:47-54.
5. Balint B, Ivanovic Z, Petakov M, Taseski J, Jovčić G, Stojanović N, Milenković P. The cryopreservation protocol optimal for progenitor recovery is not optimal for

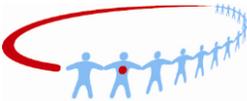
	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	11 di 15

preservation of marrow repopulating ability. Bone Marrow Transplantation 1999;23:613–9.

6. Cilloni D, Garau D, Regazzi E, Sammarelli G, Savoldo B, Caramatti C, Mangoni L, Rizzoli V, Carlo-Stella C. Primitive hematopoietic progenitors within mobilized blood are spared by uncontrolled rate freezing. Bone Marrow Transplant 1999;23:497-503.
7. Donmez A, Aydemir S, Arik B, Tunger A, Cilli F, Orman M, Tombuloglu M. Risk factors for microbial contamination of peripheral blood stem cell products. Transfusion. 2012;52:777-8.
8. Fernyhough LJ, Buchan VA, McArthur LT, and Hock BD. Relative recovery of haematopoietic stem cell products after cryogenic storage of up to 19 years. Bone Marrow Transplantation 2013;48:32–5.
9. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. Curr Opin Hematol 2013;20:485-493.
10. JACIE – Joint accreditation committee–ISCT and EBMT. FACT-JACIE. International standard. Standard for Haemopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation.
11. Jaime-Perez JC, Monreal-Robles R, Colunga-Pedraza J, Mancias-Guerra C, Rodriguez-Romo L and Gómez-Almaguer D. Cord blood banking activities at a university hospital in northeast Mexico: an 8-year experience. Transfusion 2012, 52: 2606-2613
12. Khuu HM, Cowley H, David-Ocampo V, Carter CS, Kastan-Sportes C, Wayne AS, Solomon SR, Bishop MR, Childs RM, Read EJ. Catastrophic consequences of freezing bags for cellular therapy products: description, cause and consequences. Cytotherapy 2002;4:539-49.
13. Klein MA, Kadidlo D, McCullough J, McKenna DH, Burns LJ. Microbial contamination of hematopoietic stem cell products: incidence and clinical sequelae. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:1142-9.
14. Kudo Y, Minegishi M, Itoh T, Miura J, Saito N, Takahashi H, Suzuki A, Narita A, Sato Y, Kameoka J, Imaizumi M, Sato M, Murakawa Y, Tsuchiya S. Evaluation of hematological reconstitution potential of autologous peripheral blood progenitor cells cryopreserved by a simple controlled-rate freezing method. Tohoku J Exp Med 2005;205:37-43.
15. McCullough J, Haley R, Clay M, Hubel A, Lindgren B, Moroff G. Long-term storage of peripheral blood stem cells frozen and stored with a conventional liquid nitrogen technique compared with cells frozen and stored in mechanical freezer. Transfusion 2010;50:808-19.
16. Mele L, Dallavalle FM, Verri MG, Balza G, Allione B, Salvi F, Levis A, Caraccio V, Borzini P. Safety control of peripheral blood progenitor cell processing-eight year-survey of microbiological contamination and bag ruptures in a single institution. Transfus Apher Sci 2005;33:269-74.
17. Montanari M, Capelli D, Poloni A, Massidda D, Brunori M, Spitaleri L, Offidani M, Lucesole M, Masia MC, Balducci F, Refe C, Piani M, Leoni P, Olivieri A. Long-term hematologic reconstitution after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a comparison between controlled-rate freezing and uncontrolled-rate freezing at 80 degrees C. Transfusion 2003;43:42-9.

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	12 di 15

18. Olivieri A, Bosi A, Pierelli L, Rizzo M, Accorsi P, Intronà M, Olivieri J, Mancini S, Felicetti S, Catena G, Musto C, Scortechini I, Montanari M, Leoni P, Milone G, Rambaldi A on behalf of the GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). Long-term stored and never reinfused cryopreserved Stem Cell Units (SCU) for Autologous Transplantation: a GITMO survey about the relevance and management of storage and discharge. 39° Congr. European Bone Marrow Transplantation society (EBMT), London, April 7-10, 2013, Abstr P676.
19. Olivieri J, Pierelli L, Intronà M, Accorsi P, Bosi A, Perseghin P, Rizzo M, Pandolfi A, Mancini S, Marchetti M, Dal Pozzo S, Gotti E, Rambaldi A, Leoni P, Olivieri A on behalf of the GITMO-SIDEM Working Group on Stem Cell Unit (SCU) disposal. Kinetics of use of cryopreserved autologous stem cell grafts: a GITMO-SIDEM survey. *Cytotherapy*, 2013 (doi: 10.1016/j.jcyt.2013.07.001).
20. Perez-Oteyza J, Bornstein R, Corral M, hermosa V, Alegre A, Torrabadella M, Ramos P, Garcia J, Odriozola J, Navarro JL. Controlled-rate versus uncontrolled-rate cryopreservation of peripheral blood progenitor cells: a prospective multicenter study. Group for Cryobiology and Biology of Bone Marrow Transplantation (CBTMO), Spain. *Haematologica* 1998;83:1001-5.
21. Perseghin P., Marchetti M., Pierelli L., Olivieri A., Intronà M, Lombardini L., Accorsi P., Petrini C., Rizzo M., Bosi A. A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel. on behalf of Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare (SIDEM), Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) and Centro Nazionale Trapianti (CNT). *Transfusion* 2014; 54: 2353-60.
22. Petrini C. An ethical framework for the disposal of autologous stem cells. *Drug Metabol Drug Interact* 2013;28:5-12.
23. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C, Olivieri A, Rizzo M, Salvaneschi L, Bosi A for Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion* 2012;52:893-905.
24. Spurr EE, Wiggins NE, Marsden KA, Lowenthal RM, Ragg SJ. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage. *Cryobiology* 2002;44:210–17.
25. Sputtek A, Lioznov M, Kröger N, Rowe AW. Bioequivalence comparison of a new freezing bag (CryoMACS®) with the Cryocyte® freezing bag for cryogenic storage of human hematopoietic progenitor cells. *Cytotherapy* 2011;13:481-9.
26. Thyagarajan B, Berger M, Sumstad D, McKenna DH Jr. Loss of integrity of umbilical cord blood unit freezing bags: description and consequences. *Transfusion* 2008;48:1138-42.
27. Tijssen MR, Woelders H, de Vries-van Rossen A, van der Schoot CE, Voermans C, Lagerberg JW. Improved postthaw viability and in vitro functionality of peripheral

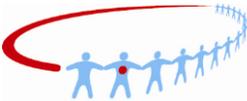
	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	13 di 15

blood hematopoietic progenitor cells after cryopreservation with a theoretically optimized freezing curve. *Transfusion* 2008;48:893-901.

28. Valeri CR, Pivacek LE. Effects of the temperature, the duration of frozen storage, and the freezing container on in vitro measurements in human peripheral blood mononuclear cells. *Transfusion* 1996;36:303–8.

7. Riferimenti Normativi

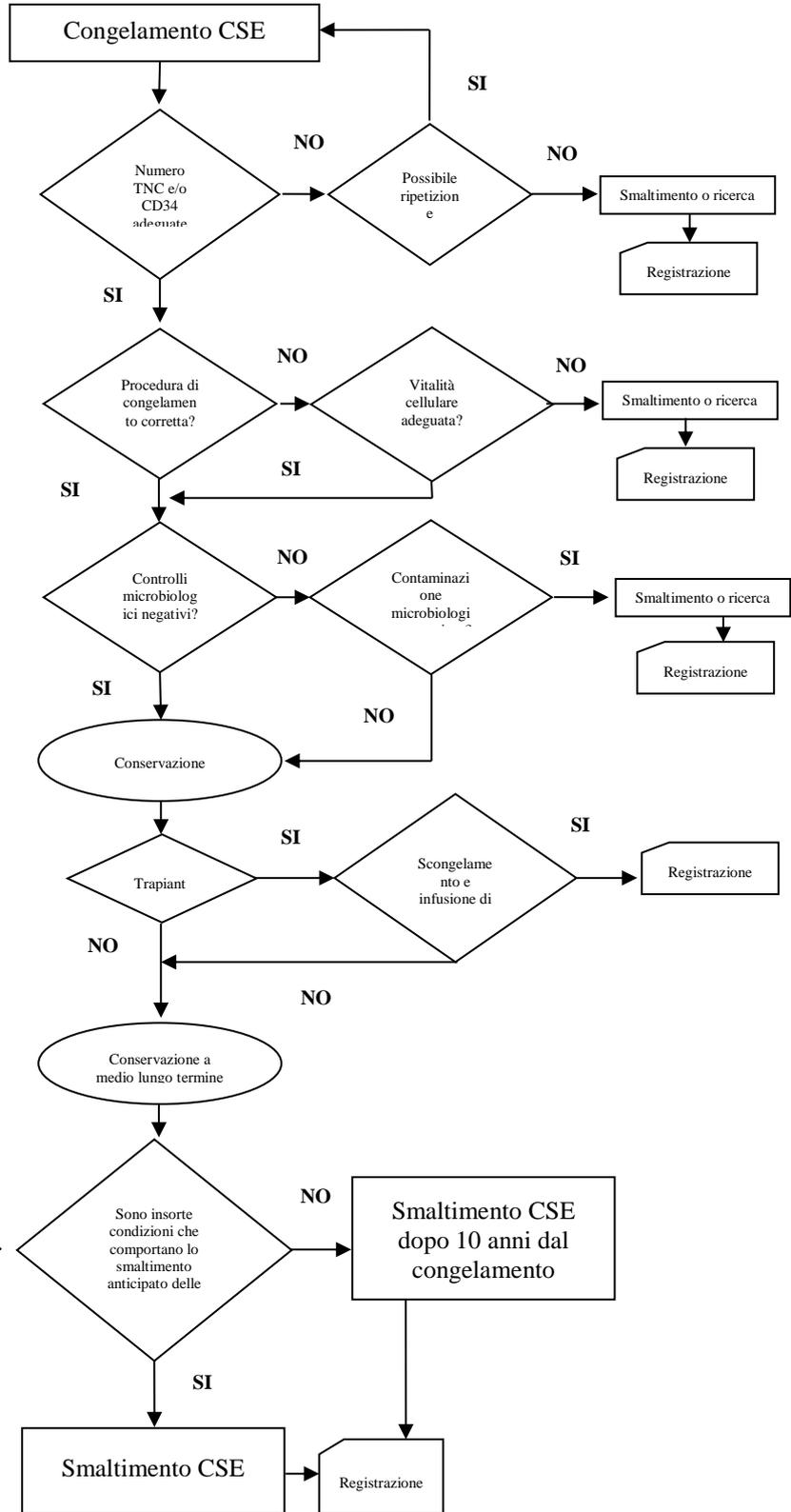
1. Accordo tra il Ministero della Salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano: “Linee-guida in tema di raccolta, manipolazione impiego clinico dei progenitori emopoietici (CSE)”. Repertorio atti n. 1770, 10 luglio 2003.
2. Decreto Legislativo 6 Novembre 2007, n. 191 “Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani” . *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n 261 (suppl .ord. 228).
3. Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16: “Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani”. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 18 febbraio 2010, n.40.
4. Decreto Ministeriale 5 Marzo 2005, “Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti e successive modifiche”. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* del 13 Aprile 2005, n. 85.
5. Decreto Ministeriale 5 Marzo 2005 “Protocolli per l’accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti e successive modifiche”, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* del 13 Aprile 2005, n. 85.
6. Direttiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004. “Definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”.
7. Direttiva 2006/17/CE della Commissione dell’8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l’approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani.
8. Direttiva 2006/86/CE della Commissione del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.
9. Legge 21 ottobre 2005, n. 219. “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati”, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, 27 ottobre 2005, n 251.
10. Standard FACT-JACIE Edizione 5 e successive edizioni.

	LINEE GUIDA PER LO SMALTIMENTO DELLE CSE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE	Codifica	LG Smaltimento CSE
		Revisione	00
		Data	10/10/2014
		Pagina	14 di 15

8. Allegati

- Allegato 1. Informativa smaltimento CSE
- Allegato 2. Consenso informato allo smaltimento di CSE
- Allegato 3. Consenso per l'eventuale utilizzo di CSE a scopo di ricerca

9. Flow-chart



Criteria maggiori:

- Decesso paziente;
- Danneggiamento etichetta;
- Controindicazioni al trapianto;
- Perdita dell'indicazione clinica;
- Revoca consenso.

Criteria minori:

- Interruzione catena del freddo;
- Danneggiamento della sacca;
- $CD34+$ totali $< 1 \times 10^6/Kg$;
- $CD34+$ totali $< 2 \times 10^6/Kg$ a completamento del programma trapiantologico;

INFORMATIVA PER SMALTIMENTO DELLE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE AUTOLOGHE CRIOPRESERVATE

Gentile utente,

questa informativa è stata redatta da personale medico esperto in materia e viene periodicamente aggiornata e revisionata in funzione della normativa vigente e degli aggiornamenti tecnico-scientifici. Nell'informativa sono esposte le motivazioni e le modalità di smaltimento delle cellule staminali emopoietiche conservate per trapianto autologo o rescue emopoietico. Vi chiediamo di leggere attentamente le informazioni in essa contenute. I referenti clinici del programma trapiantologico, il personale dell'Unità di Processazione e dell'Unità di Raccolta, indicati più avanti, saranno a sua disposizione per eventuali chiarimenti.

Conservazione e uso clinico

Le cellule staminali emopoietiche (CSE) autologhe, raccolte da sangue periferico o da midollo osseo, prima dell'uso, vengono congelate e conservate in vapori o in azoto liquido a temperature bassissime. La finalità per la quale queste cellule vengono raccolte e conservate è il loro uso clinico (trapianto autologo o supporto post-chemioterapia ad alte dosi), per il quale al paziente viene chiesto di sottoscrivere un consenso informato.

La procedura di trapianto viene programmata solo dopo avere ottenuto e congelato CSE adeguate ad effettuare la procedura, in termini di numero, vitalità e negatività dei test microbiologici. Il numero delle CSE raccolte e la tempistica di infusione devono essere compatibili con il programma trapiantologico pianificato. Il periodo di conservazione può variare in base alle condizioni cliniche del paziente, ai protocolli clinici adottati e alle caratteristiche del prodotto. L'esperienza clinica ed i dati della letteratura mostrano che già oltre i 2 anni di conservazione la probabilità dell'impiego delle CSE è ridotta quasi a zero, pertanto dopo un periodo di 10 anni di conservazione le CSE non utilizzate saranno eliminate o utilizzate ad uso di ricerca in base a quanto sottoscritto nel consenso informato.

Indipendentemente dal periodo di conservazione, possono tuttavia realizzarsi condizioni per le quali le CSE non possono essere utilizzate per la finalità per la quale sono state conservate. In questi casi è possibile prevedere per i prodotti che non sono più utilizzabili a scopo clinico un destino alternativo, che potrà essere l'eliminazione o l'utilizzo nell'ambito di protocolli di ricerca, sempre in base a quanto sottoscritto nel consenso informato. Tale destino può essere applicato anche alle CSE raccolte e conservate in eccesso rispetto alla procedura trapiantologica programmata.

Le condizioni che determinano l'impossibilità di un utilizzo clinico delle CSE possono essere:

- a) **Ritiro del consenso alla procedura trapiantologica da parte del paziente.** E' necessario in questo caso sottoscrivere una revoca ufficiale del consenso alla procedura trapiantologica;
- b) **Controindicazioni al trapianto.** L'insorgenza di comorbidità o gravi tossicità d'organo non reversibili che controindicano la somministrazione di chemioterapia ad alte dosi, possono determinare l'interruzione del programma trapiantologico, in quanto i rischi a cui il paziente verrebbe esposto supererebbero in questo caso i vantaggi ottenibili con la prosecuzione del percorso trapiantologico;
- c) **perdita della indicazione trapiantologica.** Le indicazioni trapiantologiche, in base alle mutate condizioni cliniche del paziente o ad alternative terapeutiche più vantaggiose, vengono periodicamente riviste e revisionate da parte della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), società scientifica che si occupa del settore;

- d) **situazioni che portano accidentalmente al deterioramento qualitativo e quantitativo di CSE ritenute inizialmente idonee:**
 - i. interruzione della catena del freddo o procedura di congelamento anomala;
 - ii. danno grave alla confezione o all'etichetta;
 - iii. contaminazione grave microbiologica.
- e) **numero totale di cellule staminali emopoietiche conservate insufficiente per la procedura trapiantologica.** Il rapporto tra numero di cellule e peso del paziente deve essere comunque sottoposto a verifica prima di procedere con lo smaltimento delle CSE, soprattutto in caso di pazienti pediatriche e nel caso in cui il paziente non possa essere avviato ad un ulteriore tentativo di raccolta a distanza di tempo;
- f) **CSE criopreservate raccolte a scopo cautelativo** in pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore non familiare (back-up), ad oltre sei mesi dall'avvenuto attecchimento midollare stabile e completo;
- g) **decesso del paziente.**

La perdita dell'utilità terapeutica delle CSE criopreservate comporta, a seconda delle circostanze, due possibili alternative:

- smaltimento definitivo;
- eventuale utilizzo a scopo di ricerca, limitatamente ai test biologici di laboratorio esclusi quelli genetici, previa sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente.

In tutti i casi i prodotti saranno utilizzati, saranno anonimizzati e sarà impossibile risalire alla persona da cui essi provengono.

Modalità operative in caso di paziente adulto

Qualora si verifichi una delle condizioni sopra riportate (dal punto a. al punto f.), da un punto di vista operativo, sessanta giorni prima dell'eliminazione, o dell'utilizzo a scopi di ricerca, Le verrà inviata una lettera postale (all'indirizzo da Lei comunicato al momento della firma del modulo di "Dichiarazione di presa d'atto delle procedure per l'eventuale smaltimento delle cellule staminali emopoietiche autologhe e Consenso per l'eventuale utilizzo a scopo di ricerca", e che Lei potrà in qualsiasi momento modificare). La lettera La informerà della scadenza.

Modalità operative in caso di paziente pediatrico

Nel caso di CSE provenienti da pazienti con età, al momento del prelievo, inferiore a 18 anni, il consenso sarà sottoscritto da chi esercita legalmente la potestà genitoriale. In caso di minore emancipato (età ≥ 16 anni) sarà necessario anche acquisire il suo consenso. Nel caso di paziente pediatrico, al compimento del diciottesimo anno di età verrà inviata una lettera postale indirizzata alla persona da cui le CSE provengono. La lettera informerà in merito al diritto a variare quanto dichiarato al momento della raccolta e conservazione delle CSE.

Una lettera verrà inviata anche sessanta giorni prima dell'eliminazione o dell'utilizzo a scopi di ricerca, quando si verifichi una delle medesime condizioni sopra descritte (vedi Modalità operative in caso di paziente adulto).

Nel caso di mancata risposta sia alla prima, sia alla seconda lettera, verranno consultati uno o più esperti (nominati dal direttore dell'Unità di Processazione in accordo con il Direttore dell'Unità Clinica) prima di procedere all'eliminazione o all'utilizzo per scopi di ricerca. Gli oneri relativi a questa procedura saranno totalmente a carico del paziente.

Alternative

In qualsiasi momento, e fino al sessantesimo giorno dalla data del timbro postale della lettera, sopra citata, Lei ha diritto a chiedere la restituzione delle Sue CSE. In questo caso è necessario fornire una dichiarazione di presa in carico da parte della struttura di destinazione. Sarà Sua responsabilità prendere accordi con altra struttura e trasferire le CSE presso la sede prescelta.

Riferimenti normativi

- Accordo Stato Regioni n. 1770 del 10 luglio 2003;
- Decreto Legislativo n. 191 del 6 novembre 2007;
- Decreto Legislativo n.16 del 25 gennaio 2010;
- DM 3 marzo 2005;
- Standard FACT-JACIE Edizione 5 e successive revisioni.

Per qualsiasi chiarimento utile alla comprensione di quanto è stato illustrato si possono richiedere ulteriori informazioni al personale Medico sotto riportato:

Unità Clinica:

Dr. xxxxxx

Unità di Raccolta:

Dr.xxxxxxxxx

Unità di Processazione:

Dr.xxxxxxxxx

Consenso informato allo smaltimento di CSE

[INTESTAZIONE]

Questo modulo deve essere firmato personalmente dall'interessato (persona maggiorenne in grado di comprendere e esprimersi).

Se la persona non è in grado di comprendere e/o esprimersi, il modulo deve essere firmato dal tutore.

Se la persona è un minore non emancipato, il modulo deve essere firmato da entrambi i genitori oppure dal tutore. Nel caso in cui uno dei genitori del minore non emancipato non possa presentarsi, occorre che il genitore presente ne indichi la ragione in calce al presente modulo.

DICHIARAZIONE DI PRESA D'ATTO DELLE PROCEDURE PER L'EVENTUALE SMALTIMENTO DELLE CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE AUTOLOGHE

Il sottoscritto _____

Nato a _____ il _____

In alternativa, la persona è un minore:

Il sottoscritto, padre _____,

la sottoscritta, madre _____

oppure: il sottoscritto, tutore _____
di _____

nato a _____ il _____

In alternativa, se la persona non è in grado di comprendere e/o esprimersi:

Il sottoscritto, (tutore) _____,

di _____

nato a _____ il _____

[cancellare con un tratto di penna le righe sopra che non si applicano]

dichiara:

- di aver ricevuto, letto e compreso il documento informativo relativo alle procedure adottate da [nome struttura] per lo smaltimento delle cellule staminali emopoietiche;
- di aver avuto la possibilità di chiedere spiegazioni;
- di aver ricevuto adeguate risposte alle domande;
- di accettare, per le proprie cellule staminali emopoietiche, le procedure adottate dalla struttura;
- di essere consapevole delle modalità di informazione che la struttura metterà in atto prima dell'eventuale smaltimento.

Data _____

Firma

oppure: Firma di:

Padre.....

Madre.....

Tutore.....

Dati del Sanitario che ha provveduto all'informazione e all'acquisizione della/e firma/e:

Cognome Nome _____ Firma _____

Consenso per l'eventuale utilizzo di CSE a scopo di ricerca

Il sottoscritto _____
Nato a _____ il _____

In alternativa, la persona è un minore:

Il sottoscritto, padre _____,
la sottoscritta, madre _____
oppure: il sottoscritto, tutore _____
di _____
nato a _____ il _____

In alternativa, se la persona non è in grado di comprendere e/o esprimersi:

Il sottoscritto, (tutore) _____,
di _____
nato a _____ il _____

[cancellare con un tratto di penna le righe sopra che non si applicano]

dichiara di essere consapevole che:

- in alcune circostanze, descritte nel documento informativo, le cellule staminali autologhe che hanno perso utilità terapeutica, possono essere utilizzate a scopi di ricerca;
- le eventuali ricerche riguardano esclusivamente procedure operative per la conservazione;
- è esclusa qualsiasi ricerca genetica;
- i campioni biologici utilizzati a scopo di ricerca sono anonimizzati ed è impossibile risalire alla persona da cui essi provengono;

ed esprime la seguente volontà rispetto all'eventuale utilizzo a scopo di ricerca;

Autorizzo Non autorizzo Firma _____

Autorizzo Non autorizzo Firma del padre _____

Autorizzo Non autorizzo Firma della madre _____

Autorizzo Non autorizzo Firma del tutore _____

[cancellare con un tratto di penna le righe sopra che non si applicano]